

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of :

Karl ULRICH et al.

Serial No. : 10/728,098

Filed : December 5, 2003

For : NEW EFFECTOR CONJUGATES, METHODS FOR THEIR PREPARATION
AND THEIR PHARMACEUTICAL USE

SUBMISSION OF PRIORITY DOCUMENT(S)

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

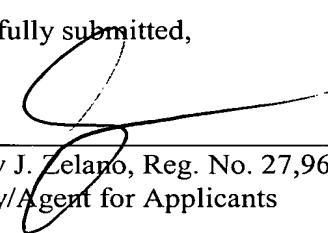
Submitted herewith is a certified copy of each of the below-identified document(s),
benefit of priority of each of which is claimed under 35 U.S.C. § 119:

COUNTRY	APPLICATION NO.	FILING DATE
DE	102 56 982.7	December 5, 2002

Acknowledgment of the receipt of the above document(s) is requested.

No fee is believed to be due in association with this filing, however, the Commissioner is
hereby authorized to charge fees under 37 C.F.R. §§ 1.16 and 1.17 which may be required to
facilitate this filing, or credit any overpayment to Deposit Account No. 13-3402.

Respectfully submitted,



Anthony J. Zelano, Reg. No. 27,969
Attorney/Agent for Applicants

MILLEN, WHITE, ZELANO
& BRANIGAN, P.C.
Arlington Courthouse Plaza I
2200 Clarendon Blvd. Suite 1400
Arlington, Virginia 22201
Telephone: (703) 243-6333
Facsimile: (703) 243-6410

Attorney Docket No.: DORRIE-7

Date: February 5, 2004

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 56 982.7

Anmeldetag: 05. Dezember 2002

Anmelder/Inhaber: Schering Aktiengesellschaft,
Berlin/DE

Bezeichnung: Neue Effektor-Konjugate, Verfahren zu ihrer
Herstellung und ihre pharmazeutische Ver-
wendung

IPC: C 07 D, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 17. Dezember 2003
Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident
Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'H. H. H.' or similar, written over the printed text 'Im Auftrag'.

Agurks

Neue Effektor-Konjugate, Verfahren zu Ihrer Herstellung und Ihre Pharmazeutische Verwendung

In den letzten Jahrzehnten wurden eine Reihe hoch wirksamer neuer
5 Chemotherapeutika für die Therapie von Tumoren entwickelt. Trotz all dieser
Anstrengungen sind die Behandlungsoptionen und das therapeutische Fenster
durch die hohe, intrinsische Toxizität dieser Arzneimittel eingeschränkt.

Nur ein kleiner Anteil der applizierten Substanzmenge erreicht den Tumor
(Anderson et al., Clin Pharmacokinet 27, 191-201, 1994; Thorpe et al., Breast
10 Canc Res Treat 36, 237-251, 1995), während die größte Substanzmenge durch
gesundes Gewebe aufgenommen wird und somit für viele der unerwünschten
Nebenwirkungen verantwortlich ist.

Aus diesem Grund stellt die selektive Freisetzung systemisch applizierter
Chemotherapeutika am Zielort immer noch eine Herausforderung an die
15 Wissenschaft dar. Neuere Entwicklungen zielen beispielsweise darauf ab,
Zytostatika durch Überführung in eine Prodrug-Form zu detoxifizieren und das
nicht toxische Prodrug erst bei Erreichen des Tumors durch Tumor-assoziierte
Enzyme zu spalten. Eine Validierung dieses Konzeptes konnte von Bosslet
(Bosslet et al., Canc Res 58, 1195-1201, 1998) am Beispiel eines nicht
20 toxischen Prodrugs, basierend auf Doxorubicin, das chemisch mit
Glucuronsäure verknüpft wurde, erzielt werden. Dabei wurde der Befund
genutzt, dass in nekrotischen Bereichen vieler Tumoren eine erhöhte
lysosomale β -D-Glucuronidase-Aktivität beobachtet wird.

Als nachteilig erwies sich einerseits die relativ geringe Cytotoxizität des
25 verwendeten Chemotherapeutikums Doxorubicin, was die hohe Dosierung des
Prodrugs erforderte, und andererseits die relativ rasche Resistenzentwicklung
gegen Doxorubicin selbst.

Die neue Strukturklasse der Epothilone und ihrer Analoga bietet prinzipiell eine
Möglichkeit, diese Nachteile zu umgehen. Die meisten natürlichen oder
30 synthetisch modifizierten Verbindungen aus dieser Strukturklasse entfalten ihre
volle antiproliferative Aktivität gegenüber den unterschiedlichsten gegenüber
anderen Chemotherapeutika resistenten Tumorzellen. Die Wirkstärke
gegenüber diesen Zellen kann bis zu 10000-fach stärker sein, verglichen mit

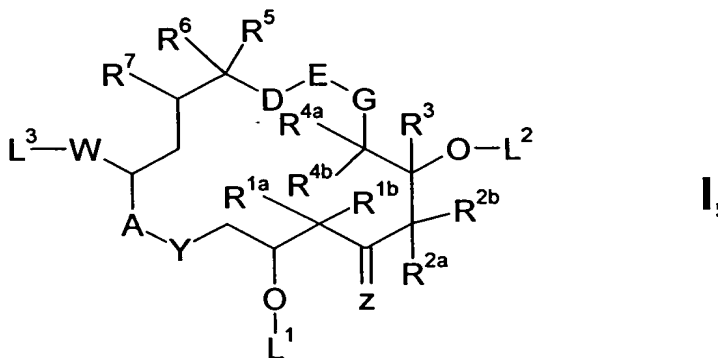
klinisch eingesetzten Chemotherapeutika wie beispielsweise Taxol, Doxorubicin, cis-Platin oder Camptothecin.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde nun überraschenderweise eine Möglichkeit gefunden, die chemisch sehr empfindliche, hochfunktionalisierte Wirkstoffklasse der Epothilone und ihrer Analoga mit einer ein Saccharid oder ein Saccharidderivat enthaltenden Erkennungseinheit über unterschiedliche Linker an unterschiedliche Positionen des Wirkstoffes zu knüpfen.

Der vorliegenden Erfindung liegt somit unter anderem die Aufgabe zugrunde,

1. eine Methode zu finden, hoch aktive Wirkstoffe aus der Strukturklasse der Epothilone und Epothilon-Derivate mit geeigneten Erkennungseinheiten über Linker zu verknüpfen, wobei die resultierenden Konjugate sowohl chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittelentwicklung ausreichend stabil sind und hinsichtlich ihrer therapeutischen Breite, ihrer Selektivität der Wirkung und/oder unerwünschter toxischer Nebenwirkungen und/oder ihrer Wirkstärke den zu Grunde liegenden Epothilonen bzw. Epothilon-Derivaten überlegen sind;
2. geeignete LinkerErkennungseinheiten- zu synthetisieren.
3. eine Methode zu entwickeln, diese Linker-Erkennungseinheiten mit Epothilonen zu Konjugaten zu verknüpfen,

Die vorliegende Erfindung umfasst entsprechend Konjugate der allgemeinen Formel I



worin

R^{1a}, R^{1b} unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₁₀ Alkyl, Aryl, Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe sind, worin m 2 bis 5 ist,

5 R^{2a}, R^{2b} unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₁₀ Alkyl, Aryl, Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_n-Gruppe sind, worin n 2 bis 5 ist, oder C₂-C₁₀ Alkenyl, oder C₂-C₁₀ Alkinyl,

R³ Wasserstoff, C₁-C₁₀ Alkyl, Aryl oder Aralkyl ist, und

10

R^{4a}, R^{4b} unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₁₀ Alkyl, Aryl, Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_p-Gruppe sind, worin p 2 bis 5 ist,

15

R⁵ Wasserstoff, C₁-C₁₀ Alkyl, Aryl, Aralkyl, CO₂H, CO₂Alkyl, CH₂OH, CH₂OAlkyl, CH₂OAcyl, CN, CH₂NH₂, CH₂N(Alkyl, Acyl)_{1,2}, oder CH₂Hal,

Hal ein Halogen-Atom,

20 R⁶, R⁷ jeweils Wasserstoff, oder gemeinsam eine zusätzliche Bindung, oder gemeinsam ein Sauerstoff-Atom, oder gemeinsam eine NH-Gruppe, oder gemeinsam eine N-Alkyl-Gruppe, oder gemeinsam eine CH₂-Gruppe, und

25 G ein Sauerstoffatom oder CH₂ sind,

D-E eine Gruppe H₂C-CH₂, HC=CH, C≡C, CH(OH)-CH(OH), CH(OH)-CH₂,

CH₂-CH(OH), $\text{HC} \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \end{array} \text{CH}$, O-CH₂, oder, falls G eine CH₂-Gruppe darstellt, CH₂-O ist,

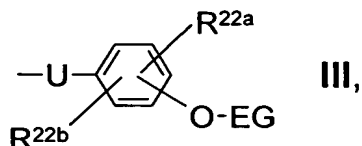
30

W eine Gruppe C(=X)R⁸, oder ein bi- or tricyclischer aromatischer oder heteroaromatischer Rest ist,

- L³ Wasserstoff ist, oder, falls ein Rest in W eine Hydroxyl-Gruppe enthält, mit dieser eine Gruppe O-L⁴ bildet, oder, falls ein Rest in W eine Amino-Gruppe enthält, mit dieser eine Gruppe NR²⁵-L⁴ bildet,
- 5
- R²⁵ Wasserstoff oder C₁-C₁₀ Alkyl ist,
- X ein Sauerstoffatom, oder zwei OR²⁰-Gruppen, oder eine C₂-C₁₀ Alkylendioxy-Gruppe, die geradkettig oder verzweigt sein darf, oder H/OR⁹,
10 oder eine CR¹⁰R¹¹-Gruppe,
- R⁸ Wasserstoff, C₁-C₁₀ Alkyl, Aryl, Aralkyl, Halogen oder CN, und
- R⁹ Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^X sind,
- 15
- R¹⁰, R¹¹ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₂₀ Alkyl, Aryl, Aralkyl sind, oder gemeinsam mit einem Methylenkohlenstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring bilden,
- 20
- Z Sauerstoff oder H/OR¹²,
- R¹² Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^Z,
- A-Y eine Gruppe O-C(=O), O-CH₂, CH₂-C(=O), NR²¹-C(=O) oder NR²¹-
25 SO₂,
- R²⁰ C₁-C₂₀ Alkyl,
- R²¹ ein Wasserstoffatom oder C₁-C₁₀ Alkyl,
- 30
- L¹, L², L⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Gruppe C(=O)Cl, eine Gruppe C(=S)Cl, eine Gruppe PG^Y oder eine Linker-Erkennungseinheit der allgemeinen Formel III darstellen können;

mit der Bedingung, dass mindestens ein Substituent L^1 , L^2 oder L^4 eine Linker-Erkennungseinheit der allgemeinen Formel (III) darstellt;

- 5 die Linker-Erkennungseinheit der allgemeinen Formel (III) folgende Struktur hat,



worin

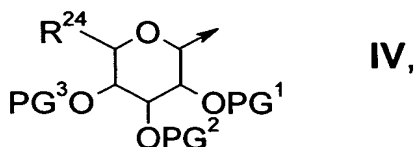
10

R^{22a} , R^{22b} unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_{20} Alkyl, C_1 - C_{20} Acyl, C_1 - C_{20} Acyloxy, Aryl, Aralkyl, Hydroxy, Alkoxy, CO_2H , CO_2 Alkyl, Halogen, CN, NO_2 , NH_2 , N_3 ,

- 15 U $-C(=O)NR^{23}-$, $-C(=S)NR^{23}-$, $-C(=O)NR^{23}-CH_2-$, $-C(=S)NR^{23}-CH_2-$,
 $-C(=O)O-$, $-C(=S)O-$, $-C(=O)O-CH_2-$, $-C(=S)O-CH_2-$,

R^{23} Wasserstoff oder C_1 - C_{10} Alkyl darstellen können, und

- 20 EG eine Erkennungseinheit der allgemeinen Formel IV ist,



worin

- 25 R^{24} eine Gruppe CH_2OPG^4 oder eine Gruppe CO_2R^{26} ,

PG^1 , PG^2 , PG^3 , PG^4 unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG,

R²⁶ Wasserstoff, C₁-C₂₀ Alkyl, C₁-C₂₀ Alkenyl, C₄-C₇ Cycloalkyl, das ein Sauerstoffatom enthalten kann, Aryl, Aralkyl, tris(C₁-C₂₀ Alkyl)silyl, bis(C₁-C₂₀ Alkyl)-Arylsilyl, (C₁-C₂₀ Alkyl)-Diarylsilyl, oder tris(Aralkyl)-Silyl,

PG^X, PG^Y, PG^Z eine Schutzgruppe PG darstellen können,

als einheitliches Isomer oder eine Mischung unterschiedlicher Isomere und/oder als ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon.

Gemäss dieser Erfindung können die genannten Konjugate eine oder mehrere Erkennungseinheiten umfassen; dabei können die einem Konjugat zugehörigen Erkennungseinheiten identisch oder verschieden sein. Es ist bevorzugt, dass die Erkennungseinheiten eines Konjugats identisch sind.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können in Form ihrer α -, β -, oder γ -Cyclodextrin-Clathrate oder ihrer substituierten α -, β -, oder γ -Cyclodextrin-Clathrate oder in Form liposomaler oder PEGylierter Zusammensetzungen verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Konjugate werden vorzugsweise für die Behandlung von Erkrankungen, die mit proliferativen Prozessen verknüpft sind, eingesetzt. Beispielsweise genannt seien die Therapie unterschiedlichster Tumore, die Therapie entzündlicher und/oder neurodegenerativer Erkrankungen wie der Multiplen Sklerose oder der Alzheimerschen Erkrankung, die Therapie Angiogenese-assoziiierter Erkrankungen wie das Wachstum solider Tumore, die rheumatoide Arthritis oder Erkrankungen des Augenhintergrundes.

Besonders bevorzugt ist der Einsatz der erfindungsgemäßen Konjugate für die Behandlung operativ nicht zugänglicher Primärtumore und/oder Metastasen, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Substanzen, die verstärkt Zelltod (Apoptose) und Nekrose auslösen, so daß es beim Zerfall der Zellen zu einer vermehrten Freisetzung normalerweise intrazellulärer, lysosomaler

Enzyme wie z.B. der Glucuronidase kommt, was zu einer vermehrten Umsetzung der erfindungsgemäßen Konjugate führt. Beispielsweise genannt seien in diesen Zusammenhang Substanzen, die für das sogenannte „Vascular-Targeting“ verwendet werden. Diese Substanzen führen zu einer Zerstörung insbesondere des Tumorendothels, was nachfolgend zu einer verstärkten Nekrose des Tumors aufgrund der mangelnden Nährstoffversorgung führt. Beispielsweise genannt seien hier L19-Konstrukte wie beispielsweise das EDB-Fibronectin oder Combrestatin A4-Prodrugs.

Die Darstellung der Epothilone, ihrer Vorstufen und Derivate der allgemeinen Formel II erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Methoden wie sie beispielsweise in DE 19907588, WO 98/25929, WO 99/58534, WO 99/2514, WO 99/67252, WO 99/67253, WO 99/7692, EP 99/4915, WO 00/485, WO 00/1333, WO 00/66589, WO 00/49019, WO 00/49020, WO 00/49021, WO 00/71521, WO 00/37473, WO 00/57874, WO 01/92255, WO 01/81342, WO 01/73103, WO 01/64650, WO 01/70716, US 6204388, US 6387927, US 6380394, US 02/52028, US 02/58286, US 02/62030, WO 02/32844, WO 02/30356, WO 02/32844, WO 02/14323, WO 02/8440 beschrieben sind.

Als Alkylgruppen R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R²⁰, R²¹, R^{22a}, R^{22b}, R²³, R²⁵, R²⁶ und R²⁷ sind gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppen mit 1-20 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.

Die Alkylgruppen R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R²⁰, R²¹, R^{22a}, R^{22b}, R²⁵, R²⁶ und R²⁷ können ferner perfluoriert oder substituiert sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen, C₁-C₄-Alkoxygruppen, C₆-C₁₂-Arylgruppen (die durch 1-3 Halogenatome substituiert sein können).

Als Arylreste R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R^{22a}, R^{22b}, R²⁶ und R²⁷ kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl,

Pyrazinyl, Chinolyl, Thiazolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, die einfach oder mehrfach substituiert sein können durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, -NH₂, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen, in Frage. Die Heteroatome können oxidiert sein, sofern dadurch der
5 aromatischen Charakter nicht verloren geht, wie beispielsweise die Oxidation eines Pyridyls zu einem Pyridyl-N-Oxid.

Als bi- und tricyclische Arylreste W kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren
10 Heteroatomen wie Naphthyl, Anthryl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzoxazinyl, Benzofuranyl, Indolyl, Indazolyl, Chinoxaliny, Tetrahydroisochinoliny, Tetrahydrochinoliny, Thienopyridiny, Pyridopyridiny, Benzopyrazolyl, Benzotriazolyl, oder Dihydroindolyl, die einfach oder mehrfach substituiert sein können durch
15 Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, -NH₂, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen, in Frage. Die Heteroatome können oxidiert sein, sofern dadurch der aromatischen Charakter nicht verloren geht, wie beispielsweise die Oxidation eines Chinolyls zu einem Chinolyl-N-Oxid.

20 Die Aralkylgruppen in R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R^{22a}, R^{22b}, R²⁶ und R²⁷ können im Ring bis 14 C-Atome, bevorzugt 6 bis 10 und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4 Atome enthalten. Als Aralkylreste kommen beispielweise in Betracht Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl, Thienylethyl, Pyridylpropyl. Die Ringe können
25 einfach oder mehrfach substituiert sein durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen.

Als Vertreter für die Schutzgruppen PG sind tris(C₁-C₂₀ Alkyl)silyl, bis(C₁-C₂₀
30 Alkyl)-Arylsilyl, (C₁-C₂₀ Alkyl)-Diarylsilyl, tris(Aralkyl)-Silyl, C₁-C₂₀-Alkyl, C₂-C₂₀-Alkenyl, C₄-C₇-Cycloalkyl, das im Ring zusätzlich ein Sauerstoffatom enthalten kann, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, C₁-C₂₀-Acyl, Aroyl, C₁-C₂₀-Alkoxycarbonyl, C₁-C₂₀-Alkylsulfonyl sowie Arylsulfonyl zu nennen.

Als Alkyl-, Silyl- und Acylreste für die Schutzgruppen PG kommen insbesondere die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Bevorzugt sind aus den entsprechenden Alkyl- und Silylethern leicht abspaltbare Alkyl- bzw. Silylreste, wie beispielsweise der Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-Rest sowie Alkylsulfonyl- und Arylsulfonylreste. Als Alkoxycarbonylrest kommt z.B. Trichlorethyloxycarbonyl (Troc) in Frage. Als Acylreste kommen z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Isopropionyl, Trichlormethylcarbonyl, Pivalyl-, Butyryl oder Benzoyl, die mit Amino- und/oder Hydroxygruppen substituiert sein können, in Frage.

Als Aminoschutzgruppen PG kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Beispielsweise genannt seien die Alloc-, Boc-, Z-, Benzyl, f-Moc-, Troc-, Stabase- oder Benzostabase-Gruppe.

Als Halogen-Atome kommen in Betracht Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

Die Acylgruppen können 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl und Pivalylgruppen bevorzugt sind.

Die für X mögliche C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe ist vorzugsweise eine Ethylenketal- oder Neopentylketalgruppe.

Als bevorzugte Erkennungseinheiten EG kommen solche in Betracht, die beispielsweise durch Überexpression geeigneter Enzyme in proliferierenden Geweben von diesen gespalten werden können. Beispielsweise genannt sei hier die Glucuronidase.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind solche, bei denen A-Y O-C(=O) oder NR²¹-C(=O), D-E eine H₂C-CH₂-Gruppe, G eine CH₂-Gruppe, Z ein Sauerstoffatom, R^{1a}, R^{1b} jeweils C₁-C₁₀ Alkyl oder zusammen eine

-(CH₂)_p-Gruppe mit p gleich 2 oder 3 oder 4, R^{2a}, R^{2b} unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₁₀ Alkyl, C₂-C₁₀ Alkenyl, oder C₂-C₁₀ Alkynyl, R³ Wasserstoff; R^{4a}, R^{4b} unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₁₀ Alkyl; R⁵ Wasserstoff oder C₁-C₄ Alkyl oder CH₂OH oder CH₂NH₂ oder
5 CH₂N(Alkyl, Acyl)_{1,2} oder CH₂Hal, R⁶ und R⁷ gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder gemeinsam ein Sauerstoffatom oder gemeinsam eine NH-Gruppe oder gemeinsam eine N-Alkyl-Gruppe oder gemeinsam eine CH₂-Gruppe, W eine Gruppe C(=X)R⁸ oder ein 2-Methylbenzothiazol-5-yl-Radikal oder ein 2-Methylbenzoxazol-5-yl-Radikal oder ein Chinolin-7-yl-Radikal oder ein 2-
10 Aminomethylbenzothiazol-5-yl-Radikal oder ein 2-Hydroxymethylbenzothiazol-5-yl-Radikal oder ein 2-Aminomethylbenzoxazol-5-yl-Radikal oder ein 2-Hydroxymethylbenzoxazol-5-yl-Radikal, X eine CR¹⁰R¹¹-Gruppe, R⁸ Wasserstoff oder C₁-C₄ Alkyl oder ein Fluoratom oder ein Chloratom oder ein Bromatom, R¹⁰/R¹¹ Wasserstoff/2-Methylthiazol-4-yl oder Wasserstoff/2-Pyridyl
15 oder Wasserstoff/2-Methyloxazol-4-yl oder Wasserstoff/2-Aminomethylthiazol-4-yl oder Wasserstoff/2-Aminomethyloxazol-4-yl oder Wasserstoff/2-Hydroxymethylthiazol-4-yl oder Wasserstoff/2-Hydroxymethyloxazol-4-yl darstellen.

20 Die nachstehend genannten Verbindungen sind als Effektor-Grundkörper erfindungsgemäß besonders bevorzugt:

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
25 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-
30 [1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-fluor-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-fluor-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-chlor-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-chlor-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-fluor-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-fluor-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-chlor-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- 5 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-chlor-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- 10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- 15 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-methyl-2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- 20 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-methyl-2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-methyl-2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-fluor-2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- 25 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-fluor-2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-chlor-2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- 30 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-chlor-2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-fluor-2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;

- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-fluor-2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-chlor-2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- 5 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-chlor-2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-methyl-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-
- 10 1-methyl-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-
- 15 5,9-dion;
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-
- 20 vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-methyl-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-
- 25 1-methyl-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-
- 30 3-[1-methyl-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-fluor-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-fluor-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-chlor-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-chlor-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-fluor-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- 5 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-fluor-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- 10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-
- 15 bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-chlor-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- 20 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-chlor-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- 25 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-
- 30 bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;

- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- 5 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- 10 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- 15 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-
- 20 3-[2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-7,11-
- 25 dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-
- 30 [2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;

- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- 5 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- 10 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-
- 15 dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- 20 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-
- 25 5-yl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- 30 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-propyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-propyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;

- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-propyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-propyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- 5 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-10-propyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-propyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-
- 10 bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-butyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-butyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- 15 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-butyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-butyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-
- 20 5-yl)-10-butyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-butyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- 25 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-allyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-allyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-
- 30 allyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-allyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-10-allyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

5 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-allyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-prop-2-ynyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;

10 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-prop-2-ynyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-prop-2-ynyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;

15 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-prop-2-ynyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-10-prop-2-ynyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

20 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-prop-2-ynyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-but-3-enyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;

25 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-but-3-enyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-but-3-enyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;

30 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-but-3-enyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-10-but-3-enyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-but-3-enyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-but-3-ynyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- 5 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-but-3-ynyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-but-3-ynyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- 10 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-but-3-ynyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-10-but-3-ynyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-
- 15 5,9-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-but-3-ynyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-(2-methyl-
- 20 benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- 25 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-
- 30 dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;

- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- 5 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- 10 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-propyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- 15 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-7-propyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-propyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-propyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- 20 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-10-propyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-propyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- 25 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-butyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-7-butyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- 30 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-butyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;

- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-butyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-10-butyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-butyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-allyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-7-allyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-allyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-allyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-10-allyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-allyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-prop-2-ynyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-7-prop-2-ynyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-prop-2-ynyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-prop-2-ynyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-10-prop-2-ynyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-prop-2-ynyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-but-3-enyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-7-but-3-enyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-but-3-enyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-but-3-enyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-10-but-3-enyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-but-3-enyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-but-3-ynyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-7-but-3-ynyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-but-3-ynyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-but-3-ynyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-10-but-3-ynyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

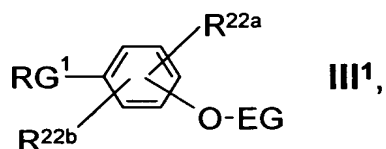
(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-but-3-ynyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion.

- 5 In einer erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel (I), enthaltend einen der obengenannten Grundkörper, sind die Wasserstoffatome in den oben genannten Grundkörpern an den in Formel (I) angegebenen Positionen durch Reste L^1 - L^3 ersetzt, wobei die Reste L^1 - L^3 die oben angegebenen Bedeutungen haben.

10

Die Erfindung betrifft ferner Linker-Erkennungseinheiten der allgemeinen Formel III¹:

15



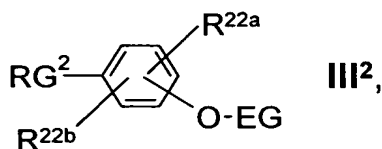
worin

20

RG^1 eine $O=C=N$ -Gruppe oder eine $S=C=N$ -Gruppe oder eine $O=C=N-CH_2$ -Gruppe oder eine $S=C=N-CH_2$ -Gruppe darstellt; und R^{22a} , R^{22b} und EG die oben genannten Bedeutungen haben;

sowie Linker-Erkennungseinheiten der allgemeinen Formel III²:

25



worin

RG^2 eine $HO-CH_2$ -Gruppe oder eine $HNR^{23}-CH_2$ -Gruppe darstellt; und R^{22a} , R^{22b} und EG die oben genannten Bedeutungen haben;

jedoch mit der Bedingung, dass die folgenden Verbindungen nicht umfasst sind:

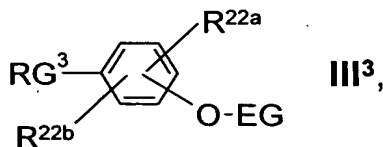
5

(4-Hydroxymethyl)phenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-galactopyranosid;
(2-Hydroxymethyl)phenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-galactopyranosid;
(4-Hydroxymethyl)phenyl-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucuronid-6-methylester;
(2-Hydroxymethyl)phenyl-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucuronid-6-methylester;
10 (4-Hydroxymethyl)phenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid;
(2-Hydroxymethyl-4-nitro)phenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-galactopyranosid;
(4-Hydroxymethyl-2-nitro)phenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-galactopyranosid;
15 (2-Hydroxymethyl-4-nitro)phenyl-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucuronid-6-methylester;
(4-Hydroxymethyl-2-nitro)phenyl-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucuronid-6-methylester;
(2-Chlor-4-hydroxymethyl)phenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-galactopyranosid;
20 (2-Chlor-4-hydroxymethyl)phenyl-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucuronid-6-methylester;

20

sowie Linker-Erkennungseinheiten der allgemeinen Formel III³:

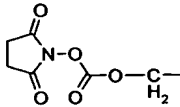
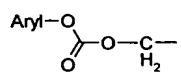
25



worin

RG³ eine Hal-C(=O)-CH₂-Gruppe oder eine Hal-C(=S)-CH₂-Gruppe
30 oder eine R²⁷-C(=O)-O-C(=O)-CH₂-Gruppe oder eine R²⁷-C(=O)-

30

O-C(=S)-CH₂-Gruppe oder eine  Gruppe oder eine  Gruppe darstellt;

R²⁷ C₁-C₁₀ Alkyl, Aryl oder Aralkyl ist; und

R^{22a}, R^{22b} und EG oben genannten Bedeutungen haben;

5

jedoch mit der Bedingung, dass die folgenden Verbindungen nicht umfasst sind:

10

2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl-[4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-α-D-galactopyranosyl)benzyl]carbonat;

2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl-[2-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-α-D-galactopyranosyl)benzyl]carbonat;

2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl-[4-((2,3,4-tri-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)methyluronat)benzyl]carbonat;

15

4-Nitrophenyl-[2-((2,3,4-tri-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)methyluronat)benzyl]carbonat;

2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl-[4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)benzyl]carbonat;

20

4-Nitrophenyl-[2-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-α-D-galactopyranosyl)-5-nitrobenzyl]carbonat;

4-Nitrophenyl-[2-((2,3,4-tri-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)methyluronat)-5-nitrobenzyl]carbonat;

4-Nitrophenyl-[4-methoxy-5-nitro-2-((2,3,4-tri-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)methyluronat)benzyl]carbonat;

25

4-Nitrophenyl-[4-((2,3,4-tri-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)methyluronat)-5-nitrobenzyl]carbonat;

4-Chlorphenyl-[2-((2,3,4-tri-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)methyluronat)-5-nitrobenzyl]carbonat;

30

Die Erfindung betrifft ferner Verfahren,

5 eine Linker-Erkennungseinheit der allgemeinen Formel III¹ mit einer Verbindung der allgemeinen Formel I, worin die Bedingung, dass mindestens eine Gruppe L¹, L² oder L⁴ eine Linker-Erkennungseinheit darstellt, nicht erfüllt sein muss, und L¹ und/oder L² und/oder L⁴ die Bedeutung eines Wasserstoffatoms haben und freie, für die Umsetzung nicht benötigte Hydroxyl- und/oder Amino-Gruppen gegebenenfalls geschützt sind, umzusetzen,

10

eine Linker-Erkennungseinheit der allgemeinen Formel III² mit einer Verbindung der allgemeinen Formel I, worin die Bedingung, dass mindestens eine Gruppe L¹, L² oder L⁴ eine Linker-Erkennungseinheit darstellt, nicht erfüllt sein muss, und L¹ und/oder L² und/oder L⁴ die Bedeutung einer C(=O)Hal-Gruppe oder
15 einer C(=S)Hal-Gruppe haben und freie für die Umsetzung nicht benötigte Hydroxyl- und/oder Amino-Gruppen gegebenenfalls geschützt sind, umzusetzen,

eine Linker-Erkennungseinheit der allgemeinen Formel III³ mit einer Verbindung
20 der allgemeinen Formel I, worin die Bedingung, dass mindestens eine Gruppe L¹, L² oder L⁴ eine Linker-Erkennungseinheit darstellt, nicht erfüllt sein muss, und L¹ und/oder L² und/oder L⁴ die Bedeutung eines Wasserstoffatoms haben und freie für die Umsetzung nicht benötigte Hydroxyl- und/oder Amino-Gruppen gegebenenfalls geschützt sind, umzusetzen.

25

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, wobei die Substituenten die oben genannten Bedeutungen haben, jedoch die Bedingung, dass mindestens ein Substituent L¹, L² oder L⁴ einen
30 Linker der allgemeinen Formel III darstellt, nicht erfüllt sein muß, und mindestens ein Substituent L¹, L² oder L⁴ Wasserstoff, eine Gruppe C(=O)Cl, oder eine Gruppe C(=S)Cl darstellt, in einem Verfahren wie oben beschrieben.

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, wobei die Substituenten die oben genannten Bedeutungen haben, jedoch die Bedingung, dass mindestens ein Substituent L^1 , L^2 oder L^4 einen Linker der allgemeinen Formel III darstellt, nicht erfüllt sein muß, und
5 mindestens ein Substituent L^1 , L^2 oder L^4 Wasserstoff, eine Gruppe $C(=O)Cl$, oder eine Gruppe $C(=S)Cl$ darstellt, zur Herstellung eines Effektor-Erkennungseinheit-Konjugats wie oben beschrieben.

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung einer Linker-Erkennungseinheit der
10 allgemeinen Formel III^1 , III^2 oder III^3 zur Herstellung eines Effektor-Erkennungseinheit-Konjugats wie oben beschrieben.

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung einer Linker-Erkennungseinheit der allgemeinen Formel III^1 , III^2 oder III^3 in einem der erfindungsgemäßen Verfahren
15 zur Herstellung eines Effektor-Erkennungseinheit-Konjugats wie oben beschrieben.

Die Erfindung betrifft ferner die erfindungsgemäßen Konjugate, enthaltend Effektor, Linker und Erkennungseinheit zur Verwendung als Medikament oder
20 zur Herstellung eines Medikaments oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung.

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Konjugate zur Herstellung von Medikamenten für die Behandlung von Krankheiten, die mit
25 proliferativen Prozessen verknüpft sind, wie Tumore, entzündliche und/oder neurodegenerative Erkrankungen, Multipler Sklerose, Morbus Alzheimer, oder für die Behandlung Angiogenese-assoziiierter Erkrankungen wie das Wachstum solider Tumore, die rheumatoide Arthritis oder Erkrankungen des Augenhintergrundes.

30 Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Konjugate zur Herstellung von Medikamenten für die Behandlung operativ nicht zugänglicher Primärtumore und/oder Metastasen, entweder als Monotherapie

oder in Kombination mit Substanzen, die verstärkt Zelltod (Apoptose) und Nekrose auslösen, so daß es beim Zerfall der Tumorzellen zu einer vermehrten Freisetzung normalerweise intrazellulärer, lysosomaler Enzyme wie z.B. der Glucuronidase kommt, was zu einer vermehrten Umsetzung der genannten Konjugate führt.

Behandlung bzw. Verabreichung in Kombination mit den genannten Substanzen umfasst dabei die gleichzeitige (sowohl im Gemisch als auch in separaten Dosen) aber auch die jeweils separate Verabreichung der einzelnen Komponenten der Kombination, beispielsweise eine alternierende Verabreichung, sowie Verabreichungs-Schemata, bei denen die eine Komponente als Langzeit-Medikation gegeben und die andere Komponente in regelmäßigen oder unregelmäßigen Intervallen für kürzere Zeiträume zusätzlich verabreicht wird. Die Komponenten der Kombination können dabei über die selben oder über verschiedene Verabreichungswege zugeführt werden. Bevorzugt bei den genannten Verabreichungen in Kombination sind solche, bei denen die Komponenten der Kombination eine additive Wirkung erzielen; besonders bevorzugt sind solche Verabreichungsschemata, bei denen sich eine synergistische Wirkung einstellt.

Im Hinblick auf eine Kombinationsverabreichung mit den erfindungsgemäßen Konjugaten seien beispielsweise Substanzen genannt, die für das sogenannte „Vascular-Targeting“ verwendet werden. Diese Substanzen führen zu einer Zerstörung insbesondere des Tumorendothels, was nachfolgend zu einer verstärkten Nekrose des Tumors aufgrund der mangelnden Nährstoffversorgung führt. Beispielsweise genannt seien hier L19-Konstrukte wie beispielsweise das EDB-Fibronectin oder Combrestatin A4-Prodrugs.

Beispiele zur Synthese von Linker-Erkennungseinheiten (LE)

Beispiel LE1

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Triacetoxy-6-(4-hydroxymethyl-2-nitro-phenoxy)-

5 tetrahydro-pyran-2-carbonsäuremethylester

Beispiel LE1a

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Triacetoxy-6-(4-formyl-2-nitro-phenoxy)-tetrahydro-pyran-2-carbonsäuremethylester

- 10 Die Lösung von 5,0 g (12,6 mmol) (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Triacetoxy-6-bromo-tetrahydro-pyran-2-carbonsäuremethylester in 90 ml Acetonitril versetzt man mit 2,1 g 4-Hydroxy-3-nitrobenzaldehyd, 3,58 g Silber(I)oxid und rührt 16 Stunden bei 23°C. Man filtriert über Celite und reinigt den nach Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel. Isoliert werden 5,72 g (11,8 mmol, 94%) der Titelverbindung.

Beispiel LE1

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Triacetoxy-6-(4-hydroxymethyl-2-nitro-phenoxy)-tetrahydro-pyran-2-carbonsäuremethylester

- 20 Die Lösung von 5,72 g (11,8 mmol) der nach Beispiel LE1a dargestellten Verbindung in einem Gemisch aus 110 ml Tetrahydrofuran und 22 ml Methanol versetzt man bei 0°C mit 224 mg Natriumborhydrid und rührt 30 Minuten. Man versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, verdünnt mit Wasser und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte
- 25 wäscht man mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und reinigt den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel. Isoliert werden 5,62 g (11,6 mmol, 98%) der Titelverbindung.
- 30 ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 1,99+2,02 (9H), 3,64 (3H), 4,51 (2H), 4,73 (1H), 5,07 (1H), 5,12 (1H), 5,43 (1H), 5,48 (1H), 5,71 (1H), 7,38 (1H), 7,62 (1H), 7,80 (1H) ppm.

Beispiel LE2

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Triacetoxy-6-(2-hydroxymethyl-4-nitro-phenoxy)-
tetrahydro-pyran-2-carbonsäuremethylester

Beispiel LE2a

5 (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Triacetoxy-6-(2-formyl-4-nitro-phenoxy)-tetrahydro-
pyran-2-carbonsäuremethylester

In Analogie zu Beispiel LE1a setzt man 5,0 g (12,6 mmol) (2S,3S,4S,5R,6S)-
3,4,5-Triacetoxy-6-bromo-tetrahydro-pyran-2-carbonsäuremethylester mit 2-
Hydroxy-3-nitrobenzaldehyd um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung
10 4,31 g (8,92 mmol, 71%) der Titelverbindung.

Beispiel LE2

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Triacetoxy-6-(2-hydroxymethyl-4-nitro-phenoxy)-
tetrahydro-pyran-2-carbonsäuremethylester

15 In Analogie zu Beispiel LE1 setzt man 1,0 g (2,07 mmol) der nach Beispiel LE2a
dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 921
mg (1,90 mmol, 92%) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,06 (3H), 2,08 (3H), 2,10 (3H), 2,53 (1H), 3,71 (3H), 4,25
(1H), 4,61 (1H), 4,72 (1H), 5,27-5,44 (4H), 7,09 (1H), 8,18 (1H), 8,30 (1H) ppm.

Beispiel LE3

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tris-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-6-(2-hydroxymethyl-
4-nitro-phenoxy)-tetrahydro-pyran-2-carbonsäureallylester

25 Beispiel LE3a

2-[1,3]Dioxolan-2-yl-4-nitro-phenol

Die Lösung von 25 g (149,6 mmol) 2-Hydroxy-5-nitrobenzaldehyd in 500 ml
Toluol versetzt man mit 100 ml Ethylenglykol, 2,85 g p-Toluolsulfonsäure-
Monohydrat und erhitzt 5 Stunden am Wasserabscheider unter Rückfluss. Nach
30 dem Erkalten gießt man in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung,
extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte
mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach

Filtration und Lösungsmittelabzug erhalten Rückstand setzt man ohne Reinigung weiter um.

Beispiel LE3b

5 3,4,5-Triacetoxy-6-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-4-nitro-phenoxy)-tetrahydro-pyran-2-carbonsäuremethylester

20,0 g (50,4 mmol) (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Triacetoxy-6-bromo-tetrahydro-pyran-2-carbonsäuremethylester setzt man in Analogie zu Beispiel LE1a mit der nach Beispiel LE3a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung
10 und Reinigung 21,9 g (41,5 mmol, 82%) der Titelverbindung.

Beispiel LE3c

6-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-4-nitro-phenoxy)-3,4,5-trihydroxy-tetrahydro-pyran-2-carbonsäuremethylester

15 Die Lösung von 21,85 g (41,5 mmol) der nach Beispiel LE3b dargestellten Verbindung in 1,17 l Methanol versetzt man bei 0°C mit der Lösung von 2,42 g Natriummethanolat in 45 ml Methanol und rührt noch 3 Stunden. Man versetzt mit 9,14 g Citronensäure-Hydrat und engt ein. Den Rückstand löst man in einem Gemisch aus Ethylacetat und Methanol, filtriert über eine kurze Kieselgelschicht
20 und isoliert nach Lösungsmittelabzug 16,6 g (41,4 mmol, 99%) der Titelverbindung.

Beispiel LE3d

25 (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tris-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-6-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-4-nitro-phenoxy)-tetrahydro-pyran-2-carbonsäuremethylester

Die Lösung von 8,0 g (19,9 mmol) der nach Beispiel LE3c dargestellten Verbindung in 560 ml Dichlormethan versetzt man mit 22,9 ml *tert*-Butyl-dimethyl-silyltriflat sowie 23,8 ml 2,6-Lutidin und rührt 24 Stunden bei 23°C. Man gießt in Wasser, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan, wäscht die vereinigten
30 organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel und isoliert

9,90 g (13,3 mmol, 67%) der Titelverbindung sowie 2,17 g (29,2 mmol, 15%) eines Stereoisomeren.

Beispiel LE3e

5 (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tris-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-6-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-4-nitro-phenoxy)-tetrahydro-pyran-2-carbonsäure

Die Lösung von 5,64 g (7,58 mmol) der nach Beispiel LE3d dargestellten Verbindung in 150 ml Allylalkohol versetzt man mit 9,1 ml einer 1M Lösung von Natriumallylalkoholat in Allylalkohol und rührt 2,5 Stunden bei 50°C. Man engt
10 ein, versetzt mit Wasser, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel und isoliert 1,78 g (2,44 mmol, 32%) der Titelverbindung sowie 1,87 g (2,43
15 mmol, 32%) (2R,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tris-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-6-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-4-nitro-phenoxy)-tetrahydro-pyran-2-carbonsäureallylester.

Beispiel LE3f

20 (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tris-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-6-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-4-nitro-phenoxy)-tetrahydro-pyran-2-carbonsäureallylester

Die Lösung von 1,35 g (1,85 mmol) der nach Beispiel LE3e dargestellten Verbindung in 5 ml Dimethylformamid versetzt man mit 0,3 ml 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en sowie 0,176 ml Allylbromid und rührt 16 Stunden bei 23°C. Man gießt in Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die
25 vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel und isoliert 1,03 g (1,34 mmol, 72%) der Titelverbindung.

30 Beispiel LE3g

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tris-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-6-(2-formyl-4-nitro-phenoxy)-tetrahydro-pyran-2-carbonsäureallylester

Die Lösung von 50 mg (61,6 μ mol) der nach Beispiel LE3f dargestellten Verbindung in 2 ml Aceton versetzt man mit 12,9 mg p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und rührt 24 Stunden bei 23°C. Man gießt in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht
5 die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel und isoliert 25,9 mg (35,7 μ mol, 58%) der Titelverbindung.

10 Beispiel LE3

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tris-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-6-(2-hydroxymethyl-4-nitro-phenoxy)-tetrahydro-pyran-2-carbonsäureallylester

720 mg (0,99 mmol) der nach Beispiel LE3g dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel LE1 um und isoliert nach Aufarbeitung 710 mg (0,975
15 mmol, 98%) der Titelverbindung, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,05-0,15 (18H), 0,85-0,94 (27H), 2,97 (1H), 3,87 (1H), 3,99 (1H), 4,36 (1H), 4,41 (1H), 4,52 (1H), 4,58 (2H), 5,01 (1H), 5,22 (1H), 5,28 (1H), 5,61 (1H), 5,85 (1H), 7,07 (1H), 8,18 (1H), 8,33 (1H) ppm.

20 Beispiel LE4

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tris-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-6-(4-hydroxymethyl-2-nitro-phenoxy)-tetrahydro-pyran-2-carbonsäureallylester

Beispiel LE4a

25 4-[1,3]Dioxolan-2-yl-2-nitro-phenol

In Analogie zu Beispiel LE3a setzt man 25 g (149,6 mmol) 4-Hydroxy-3-nitrobenzaldehyd um und isoliert nach Aufarbeitung 27,6 g (131 mmol, 87%) der Titelverbindung.

30 Beispiel LE4b

3,4,5-Triacetox-6-(4-[1,3]dioxolan-2-yl-2-nitro-phenoxy)-tetrahydro-pyran-2-carbonsäuremethylester

23,4 g (59,0 mmol) (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Triacetoxy-6-bromo-tetrahydro-pyran-2-carbonsäuremethylester setzt man in Analogie zu Beispiel LE1a mit der nach Beispiel LE4a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 24,5 g (46,4 mmol, 79%) der Titelverbindung.

5

Beispiel LE4c

6-(4-[1,3]Dioxolan-2-yl-2-nitro-phenoxy)-3,4,5-trihydroxy-tetrahydro-pyran-2-carbonsäuremethylester

358 mg (679 µmol) der nach Beispiel LE4b dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel LE3c um und isoliert nach Aufarbeitung 270 mg (673 µmol, 99%) der Titelverbindung.

10

Beispiel LE4d

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tris-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-6-(4-[1,3]dioxolan-2-yl-2-nitro-phenoxy)-tetrahydro-pyran-2-carbonsäuremethylester

15

268 mg (668 µmol) der nach Beispiel LE4c dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel LE3d um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 183 mg (246 µmol, 37%) der Titelverbindung.

20

Beispiel LE4e

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tris-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-6-(4-[1,3]dioxolan-2-yl-2-nitro-phenoxy)-tetrahydro-pyran-2-carbonsäure

25

Die Lösung von 5,0 g (6,72 mmol) der nach Beispiel LE4d dargestellten Verbindung in 130 ml Methanol versetzt man mit 3,6 ml Wasser, erwärmt auf 70°C und versetzt mit 3,01 ml 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en. Man lässt noch 4 Stunden reagieren, stellt durch Zugabe einer 1N Salzsäure auf pH3 ein und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel und isoliert 1,53 g (2,10 mmol, 31%) der Titelverbindung.

30

Beispiel LE4f

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tris-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-6-(4-[1,3]dioxolan-2-yl-2-nitro-phenoxy)-tetrahydro-pyran-2-carbonsäureallylester

2,87 g (3,93 mmol) der nach Beispiel LE4e dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel LE3f um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung

5 2,51 g (3,26 mmol, 83%) der Titelverbindung.

Beispiel LE4g

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tris-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-6-(4-formyl-2-nitro-phenoxy)-tetrahydro-pyran-2-carbonsäureallylester

10 2,51 g (3,26 mmol) der nach Beispiel LE4f dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel LE3g um und isoliert nach Aufarbeitung 2,35 g (3,24 mmol, 99%) der Titelverbindung, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel LE4

15 (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tris-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-6-(4-hydroxymethyl-2-nitro-phenoxy)-tetrahydro-pyran-2-carbonsäureallylester

2,23 g (3,07 mmol) der nach Beispiel LE4g dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel LE1 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 2,12 g (2,91 mmol, 95%) der Titelverbindung.

20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00 (3H), 0,07 (3H), 0,12-0,17 (12H), 0,83 (9H), 0,87 (9H), 0,92 (9H), 1,83 (1H), 3,85 (1H), 4,05 (1H), 4,40 (1H), 4,51 (1H), 4,60 (2H), 4,70 (2H), 5,22 (1H), 5,30 (1H), 5,58 (1H), 5,87 (1H), 7,17 (1H), 7,52 (1H), 7,83 (1H) ppm.

25

Beispiele zur Synthese von Effektor-Linker-Erkennungseinheiten (ELE)

Beispiel ELE1

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Triacetoxy-6-{4-[(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-allyl-8-

30 hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yloxy-carbonyloxymethyl]-2-nitro-phenoxy}-tetrahydro-pyran-2-carbonsäuremethylester

Beispiel ELE1a

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-Allyl-8-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 5 Die Lösung von 6,0 g (7,93 mmol) (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-Allyl-4,8-bis(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion, das man in Analogie zu dem in WO 00/66589 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 186 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man bei 0°C mit 26,4 ml einer 20%igen Lösung von Trifluoressigsäure
- 10 in Dichlormethan und rührt 6 Stunden bei 0°C. Man gießt in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel. Isoliert
- 15 werden 3,32 g (5,17 mmol, 65%) der Titelverbindung als farbloser Feststoff.

Beispiel ELE1b

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-Chlorameisensäure-7-allyl-8-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-

20 oxacyclohexadec-13-en-4-yl ester

- Die Lösung von 1,0 g (1,56 mmol) der nach Beispiel ELE1a dargestellten Verbindung in 20 ml Dichlormethan versetzt man bei 0°C mit der Lösung von 285 mg Triphosgen in 6 ml Dichlormethan, 160 µl Pyridin und rührt 2,5 Stunden bei 23°C. Man engt ein, nimmt den Rückstand in Ethylacetat auf, wäscht mit
- 25 Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel. Isoliert werden 1,08 g (1,53 mmol, 98%) der Titelverbindung.

30 Beispiel ELE1c

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Triacetoxy-6-{4-[(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-allyl-8-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-

2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yloxy-carbonyloxymethyl]-2-nitro-phenoxy}-
tetrahydro-pyran-2-carbonsäuremethylester

Die Lösung von 1,08 g (1,53 mmol) der nach Beispiel ELE1b dargestellten
Verbindung in 30 ml Dichlormethan versetzt man mit 4,0 g der nach Beispiel
5 LE1 dargestellten Verbindung, 277 µl Triethylamin und rührt die Suspension 16
Stunden bei 23°C. Man filtriert, engt ein und reinigt den Rückstand durch
Chromatographie an feinem Kieselgel. Isoliert werden 408 mg (354 µmol, 23%)
der Titelverbindung.

10 Beispiel ELE1

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Triacetoxy-6-{4-[(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-allyl-8-
hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-
oxacyclohexadec-13-en-4-yloxy-carbonyloxymethyl]-2-nitro-phenoxy}-tetrahydro-
pyran-2-carbonsäuremethylester

15 Die Lösung von 400 mg (347 µmol) der nach Beispiel ELE1c dargestellten
Verbindung in einem Gemisch aus 4,2 ml Tetrahydrofuran und 4,2 ml Acetonitril
versetzt man mit 1,59 ml Hexafluorkieselsäure, 404 µl Trifluoressigsäure und
rührt 48 Stunden bei 23°C. Man gießt in gesättigte
Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht
20 die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und
trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug
erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel
und isoliert 61 mg (58,7 µmol, 17%) der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,95-1,90 (6H), 1,01 (3H), 1,14 (6H), 1,70 (3H), 2,06 (6H),
25 2,13 (3H), 2,19-2,56 (6H), 2,68 (1H), 2,76 (3H), 2,95 (1H), 3,39 (1H), 3,69 (1H),
3,74 (3H), 4,22 (1H), 4,51 (1H), 4,74 (1H), 4,99-5,38 (7H), 5,54 (1H), 5,71 (1H),
5,96 (1H), 7,21-7,28 (2H), 7,35 (1H), 7,48 (1H), 7,77 (1H), 7,93 (1H) ppm.

Beispiel ELE2

30 (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Triacetoxy-6-{4-[(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-allyl-
11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-
dioxo-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yloxy-carbonyloxymethyl]-2-nitro-phenoxy}-
tetrahydro-pyran-2-carbonsäuremethylester

Die Lösung von 61 mg (58,7 μ mol) der nach Beispiel ELE 1 dargestellten Verbindung in 2 ml Dichlormethan versetzt man bei -50°C mit 1,2 ml einer 0,1 M Lösung von Dimethyldioxiran in Aceton und rührt 1 Stunde. Man gießt in eine halbkonzentrierte Natriumthiosulfatlösung, extrahiert mehrfach mit
5 Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an analytischen Dünnschichtplatten. Isoliert werden 29 mg (27,5 μ mol, 47%) der Titelverbindung sowie 10 mg (9,5 μ mol, 16%) (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Triacetoxy-6-{4-
10 [(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yloxy-carbonyloxymethyl]-2-nitro-phenoxy}-tetrahydro-pyran-2-carbonsäuremethylester.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,03 (3H), 1,13 (3H), 1,16 (3H), 1,31 (3H), 1,34-1,88 (7H),
15 2,06 (6H), 2,12 (3H), 2,16-2,57 (6H), 2,71 (1H), 2,79 (3H), 2,84 (1H), 3,44 (1H), 3,69 (1H), 3,73 (3H), 4,22 (1H), 4,50 (1H), 4,71 (1H), 4,99-5,05 (2H), 5,19 (1H), 5,25-5,39 (3H), 5,45 (1H), 5,75 (1H), 6,07 (1H), 7,27 (2H), 7,32 (1H), 7,53 (1H), 7,78 (1H), 7,89 (1H) ppm.

20- Beispiel ELE3

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Triacetoxy-6-{2-[(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-allyl-8-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yloxy-carbonyloxymethyl]-4-nitro-phenoxy}-tetrahydro-pyran-2-carbonsäuremethylester

25

Beispiel ELE3a

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Triacetoxy-6-{2-[(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-allyl-8-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yloxy-carbonyloxymethyl]-4-nitro-phenoxy}-
30 tetrahydro-pyran-2-carbonsäuremethylester

In Analogie zu Beispiel ELE1c setzt man 265 mg (376 μ mol) der nach Beispiel ELE1b dargestellten Verbindung mit der nach Beispiel LE1 dargestellten

Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 180 mg (156 μ mol, 42%) der Titelverbindung.

Beispiel ELE3

- 5 (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Triacetoxy-6-{2-[(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-allyl-8-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yloxy-carbonyloxymethyl]-4-nitro-phenoxy}-tetrahydro-pyran-2-carbonsäuremethylester

- 10 In Analogie zu Beispiel ELE1 setzt man 173 mg (150 μ mol) der nach Beispiel ELE3a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 58 mg (55,8 μ mol, 37%) der Titelverbindung.

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,00 (3H), 1,12 (3H), 1,13 (3H), 1,02-2,55 (13H), 1,70 (3H), 2,04 (3H), 2,07 (6H), 2,68 (1H), 2,76 (3H), 2,97 (1H), 3,39 (1H), 3,71 (1H), 3,73 (3H), 4,25 (1H), 4,65 (1H), 4,84 (1H), 5,00 (1H), 5,04 (1H), 5,16-5,38 (5H),
15 5,51 (1H), 5,72 (1H), 5,97 (1H), 7,08 (1H), 7,35 (1H), 7,79 (1H), 7,92 (1H), 7,98 (1H) ppm.

Beispiel ELE4

- 20 (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Triacetoxy-6-{2-[(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yloxy-carbonyloxymethyl]-4-nitro-phenoxy}-tetrahydro-pyran-2-carbonsäuremethylester

- In Analogie zu Beispiel ELE2 setzt man 151 mg (145 μ mol) der nach Beispiel ELE3 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und
25 Reinigung 75 mg (71,1 μ mol, 49%) der Titelverbindung sowie 28 mg (26,5 μ mol, 18%) (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Triacetoxy-6-{2-[(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-10-allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadec-7-yloxy-carbonyloxymethyl]-4-nitro-phenoxy}-tetrahydro-pyran-2-carbonsäuremethylester.

- 30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,03 (3H), 1,08-1,84 (6H), 1,12 (3H), 1,17 (3H), 1,32 (3H), 2,07 (3H), 2,08 (6H), 2,08-2,17 (3H), 2,28-2,57 (4H), 2,71 (1H), 2,79 (3H), 2,84 (1H), 3,43 (1H), 3,71 (1H), 3,73 (3H), 4,27 (1H), 4,74 (1H), 4,81 (1H), 5,01 (1H),

5,05 (1H), 5,24-5,43 (5H), 5,73 (1H), 6,04 (1H), 7,11 (1H), 7,28 (1H), 7,80 (1H), 7,86 (1H), 8,03 (1H), 8,15 (1H) ppm.

Beispiel ELE5

5 (2S,3S,4S,5R,6S)-6-{4-[(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-Allyl-8-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yloxy-carbonyloxymethyl]-2-nitro-phenoxy}-3,4,5-trihydroxy-tetrahydro-pyran-2-carbonsäure

10

Beispiel ELE5a

(2S,3S,4S,5R,6S)-6-{4-[(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-Allyl-8-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yloxy-carbonyloxymethyl]-2-nitro-phenoxy}-3,4,5-tris-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-tetrahydro-pyran-2-carbonsäure allyl ester

15

In Analogie zu Beispiel ELE1c setzt man 230 mg (312 µmol) der nach Beispiel ELE1b dargestellten Verbindung mit 1,32 g der nach Beispiel LE4 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 132 mg (95 µmol, 30%) der Titelverbindung.

20

Beispiel ELE5

(2S,3S,4S,5R,6S)-6-{4-[(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-Allyl-8-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-4-yloxy-carbonyloxymethyl]-2-nitro-phenoxy}-3,4,5-trihydroxy-tetrahydro-pyran-2-carbonsäure allyl ester

25

Die Lösung von 315 mg (226 µmol) der nach Beispiel ELE5a dargestellten Verbindung in einem Gemisch aus je 6,4 ml Tetrahydrofuran und Acetonitril versetzt man mit 3,2 ml Hexafluorkieselsäure, 3,2 ml HF-Pyridin-Komplex und rührt 16 Stunden bei 23°C. Man gießt in gesättigte Ammoniumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und reinigt den nach Filtration

30

und Lösungsmittelabzug gewonnenen Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel. Isoliert werden 116 mg (124 µmol, 55%) der Titelverbindung
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,02 (3H), 1,13 (3H), 1,16 (3H), 1,31-2,75 (19H), 2,78 (3H), 2,91 (1H), 3,40 (1H), 3,71 (1H), 3,79 (2H), 3,94 (1H), 4,08 (1H), 4,60 (1H),
5 4,72 (2H), 4,75 (1H), 4,95-5,09 (3H), 5,16 (1H), 5,28 (1H), 5,36 (1H), 5,55 (1H), 5,71 (1H), 5,86-6,00 (2H), 7,21 (2H), 7,34 (1H), 7,54 (1H), 7,74 (1H), 7,91 (1H) ppm.

Beispiel ELE6

10 (2S,3S,4S,5R,6S)-6-{4-[(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-Allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-7-yloxy-carbonyloxymethyl]-2-nitro-phenoxy}-3,4,5-trihydroxy-tetrahydro-pyran-2-carbonsäure allyl ester

In Analogie zu Beispiel ELE2 setzt man 50 mg (53 µmol) der nach Beispiel
15 ELE5 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 26 mg (27 µmol, 51%) der Titelverbindung sowie 7 mg (7 µmol, 14%)
(2S,3S,4S,5R,6S)-6-{4-[(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-10-Allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-7-yloxy-carbonyloxymethyl]-2-nitro-phenoxy}-3,4,5-
20 trihydroxy-tetrahydro-pyran-2-carbonsäure allyl ester.

Beispiel ELE7

(2S,3S,4S,5R,6S)-6-{4-[(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-Allyl-11-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-7-yloxy-carbonyloxymethyl]-2-nitro-phenoxy}-3,4,5-
25 trihydroxy-tetrahydro-pyran-2-carbonsäure

Die Lösung von 26 mg (27 µmol) der nach Beispiel ELE6 dargestellten Verbindung in 0,7 ml Dichlormethan versetzt man mit 1 mg Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (0), 4 µl Pyrrolidin und rührt 1 Stunde bei 23°C.
30 Man versetzt mit 300 µl einer 5%igen wässrigen Citronensäure, extrahiert mit Dichlormethan, wäscht mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug

erhaltenen Rückstand reinigt man durch chromatographie und isoliert 13,4 mg (15 µmol, 54%) der Titelverbindung.

¹H-NMR (CD₃OD): δ = 1,04 (3H), 1,11 (3H), 1,25 (3H), 1,33 (3H), 1,40-1,83 (7H), 2,12 (2H), 2,37 (1H), 2,58-2,85 (3H), 2,83 (3H), 2,99 (1H), 3,44-3,60 (5H),
5 3,77 (2H), 4,64 (1H), ~4,95-5,07 (4H), 5,46 (1H), 5,77 (1H), 6,06 (1H), 7,33-7,45 (3H), 7,63 (1H), 7,86 (1H), 7,94 (1H) ppm.

Beispiel ELE8

(2S,3S,4S,5R,6S)-6-{4-[(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-Allyl-4-hydroxy-5,5,9,13-
10 tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yloxy-carbonyloxymethyl]-2-nitro-phenoxy}-3,4,5-trihydroxy-tetrahydro-pyran-2-carbonsäure allyl ester

Beispiel ELE8a

15 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-Allyl-4-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-8-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion

Die Lösung von 5,3 g (7,01 mmol) (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-Allyl-4,8-bis(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-
20 oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion, das man in Analogie zu dem in WO 00/66589 beschrieben Verfahren hergestellt hat, in einem Gemisch aus 85 ml Tetrahydrofuran und 85 ml Acetonitril versetzt man mit 31,7 ml Hexafluorkieselsäure, kühlt auf 0°C, tropft 8,1 ml Trifluoressigsäure zu und rührt 20 Stunden bei 0°C. Man gießt in Wasser, neutralisiert durch Zugabe einer
25 gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und reinigt den nach Filtration und Lösungsmittelabzug gewonnenen Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel. Isoliert werden 2,82 g (4,39 mmol, 63%) der Titelverbindung
30 als farbloser Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,09 (3H), 0,08 (3H), 0,84 (9H), 1,08 (3H), 1,10 (3H), 1,12 (3H), 1,21-1,86 (5H), 1,70 (3H), 2,15 (1H), 2,29-2,97 (8H), 2,84 (3H), 3,14

(1H), 3,96 (1H), 4,03 (1H), 4,97-5,06 (2H), 5,23 (1H), 5,61 (1H), 5,77 (1H), 7,35 (1H), 7,79 (1H), 7,93 (1H) ppm.

Beispiel ELE8b

5 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-Chlorameisensäure-7-allyl-4-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-8-yl ester

In Analogie zu Beispiel ELE1b setzt man 1,0 g (1,56 mmol) der nach Beispiel ELE8a dargestellten Verbindung um und isoliert 1,05 g (1,49 mmol, 96%) der
10 Titelverbindung.

Beispiel ELE8c

(2S,3S,4S,5R,6S)-6-{4-[(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-Allyl-4-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-
15 oxacyclohexadec-13-en-8-yloxy-carbonyloxymethyl]-2-nitro-phenoxy}-3,4,5-tris-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-tetrahydro-pyran-2-carbonsäure allyl ester

In Analogie zu Beispiel ELE1c setzt man 250 mg (350 µmol) der nach Beispiel ELE8b dargestellten Verbindung mit 1,63 g der nach Beispiel LE4 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 260 mg (186 µmol,
20 53%) der Titelverbindung.

Beispiel ELE8

(2S,3S,4S,5R,6S)-6-{4-[(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-7-Allyl-4-hydroxy-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-2,6-dioxo-oxacyclohexadec-13-en-
25 8-yloxy-carbonyloxymethyl]-2-nitro-phenoxy}-3,4,5-trihydroxy-tetrahydro-pyran-2-carbonsäure allyl ester

In Analogie zu Beispiel ELE5 setzt man 321 mg (230 µmol) der nach Beispiel ELE8c dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 77 mg (82 µmol, 36%) der Titelverbindung.

30 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,02 (3H), 1,06 (3H), 1,24 (3H), 1,38-2,00 (7H), 1,70 (3H), 2,27-2,45 (4H), 2,50 (2H), 2,85 (4H), 2,96-3,49 (3H), 3,54 (1H), 3,77 (2H), 3,94 (1H), 4,05 (2H), 4,73 (2H), 4,89-5,01 (3H), 5,09-5,25 (4H), 5,29 (1H), 5,38 (1H),

5,70 (1H), 5,84 (1H), 5,93 (1H), 7,34 (1H), 7,40 (1H), 7,60 (1H), 7,79 (1H), 7,92 (1H), 7,98 (1H) ppm.

Beispiel ELE9

- 5 (2S,3S,4S,5R,6S)-6-{4-[(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-Allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-11-yloxy-carbonyloxymethyl]-2-nitro-phenoxy}-3,4,5-trihydroxy-tetrahydro-pyran-2-carbonsäure allyl ester

- In Analogie zu Beispiel ELE2 setzt man 82 mg (87 µmol) der nach Beispiel
10 ELE8 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 57 mg (60 µmol, 69%) der Titelverbindung sowie 8 mg (8,4 µmol, 10%) (2S,3S,4S,5R,6S)-6-{4-[(RS,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-10-Allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-11-yloxy-carbonyloxymethyl]-2-nitro-phenoxy}-3,4,5-
15 trihydroxy-tetrahydro-pyran-2-carbonsäure allyl ester

Beispiel ELE10

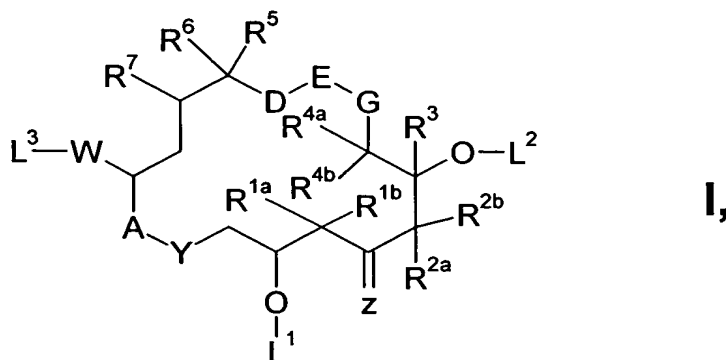
- (2S,3S,4S,5R,6S)-6-{4-[(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-10-Allyl-7-hydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-5,9-dioxo-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-11-yloxy-carbonyloxymethyl]-2-nitro-phenoxy}-3,4,5-
20 trihydroxy-tetrahydro-pyran-2-carbonsäure

- Die Lösung von 57 mg (60 µmol) der nach Beispiel ELE9 dargestellten Verbindung in 1,8 ml Dichlormethan versetzt man mit 14,8 µl Phenylsilan, portionsweise mit insgesamt 2,9 mg Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (0)
25 und rührt 19 Stunden bei 23°C. Man engt ein, reinigt den erhaltenen Rückstand durch Chromatographie und isoliert 27 mg (30 µmol, 49%) der Titelverbindung.

- ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0,91 (3H), 0,93 (3H), 1,07-2,75 (15H), 1,17 (3H), 1,23 (3H), 2,80 (3H), 2,93 (1H), 3,08-3,48 (4H), 3,61 (1H), 4,06 (1H), 4,87 (1H), 4,92 (1H), 4,99 (2H), 5,06 (1H), 5,14-5,25 (4H), 5,67 (1H), 5,96 (1H), 7,44 (1H), 7,48
30 (1H), 7,65 (1H), 7,90 (1H), 7,99 (2H) ppm.

Ansprüche:

1. Konjugate der allgemeinen Formel (I):



5

worin

10

R^{1a}, R^{1b} unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_{10} Alkyl, Aryl, Aralkyl, oder gemeinsam eine $-(CH_2)_m$ -Gruppe sind, worin m 2 bis 5 ist,

15

R^{2a}, R^{2b} unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_{10} Alkyl, Aryl, Aralkyl, oder gemeinsam eine $-(CH_2)_n$ -Gruppe sind, worin n 2 bis 5 ist, oder C_2 - C_{10} Alkenyl, oder C_2 - C_{10} Alkynyl,

R^3 Wasserstoff, C_1 - C_{10} Alkyl, Aryl oder Aralkyl ist, und

20

R^{4a}, R^{4b} unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_{10} Alkyl, Aryl, Aralkyl, oder gemeinsam eine $-(CH_2)_p$ -Gruppe sind, worin p 2 bis 5 ist,

- R⁵ Wasserstoff, C₁-C₁₀ Alkyl, Aryl, Aralkyl, CO₂H, CO₂Alkyl, CH₂OH, CH₂OAlkyl, CH₂OAcyl, CN, CH₂NH₂, CH₂N(Alkyl, Acyl)_{1,2}, oder CH₂Hal,
- 5 Hal ein Halogen-Atom,
- R⁶, R⁷ jeweils Wasserstoff, oder gemeinsam eine zusätzliche Bindung, oder gemeinsam ein Sauerstoff-Atom, oder gemeinsam eine NH-Gruppe, oder gemeinsam eine N-Alkyl-Gruppe, oder gemeinsam eine CH₂-Gruppe, und
- 10 G ein Sauerstoffatom oder CH₂ sind,
- D-E eine Gruppe H₂C-CH₂, HC=CH, C≡C, CH(OH)-CH(OH), CH(OH)-
- 15 CH₂, CH₂-CH(OH), $\text{HC} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \diagup \end{smallmatrix} \text{CH}$, O-CH₂, oder, falls G eine CH₂-Gruppe darstellt, CH₂-O ist,
- W eine Gruppe C(=X)R⁸, oder ein bi- oder tricyclischer aromatischer oder heteroaromatischer Rest ist,
- 20 L³ Wasserstoff ist, oder, falls ein Rest in W eine Hydroxyl-Gruppe enthält, mit dieser eine Gruppe O-L⁴ bildet, oder, falls ein Rest in W eine Amino-Gruppe enthält, mit dieser eine Gruppe NR²⁵-L⁴ bildet,
- 25 R²⁵ Wasserstoff oder C₁-C₁₀ Alkyl ist,
- X ein Sauerstoffatom, oder zwei OR²⁰-Gruppen, oder eine C₂-C₁₀ Alkylendioxy-Gruppe, die geradkettig oder verzweigt sein darf, oder H/OR⁹, oder eine CR¹⁰R¹¹-Gruppe,

R⁸ Wasserstoff, C₁-C₁₀ Alkyl, Aryl, Aralkyl, Halogen oder CN, und

R⁹ Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^X sind,

5

R¹⁰, R¹¹ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₂₀ Alkyl, Aryl, Aralkyl sind, oder gemeinsam mit einem Methylenkohlenstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring bilden,

10

Z Sauerstoff oder H/OR¹²,

R¹² Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^Z,

15

A-Y eine Gruppe O-C(=O), O-CH₂, CH₂-C(=O), NR²¹-C(=O) oder NR²¹-SO₂,

R²⁰ C₁-C₂₀ Alkyl,

20

R²¹ ein Wasserstoffatom oder C₁-C₁₀ Alkyl,

PG^X, PG^Y, PG^Z eine Schutzgruppe PG, und

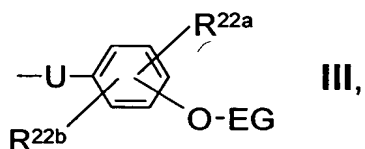
25

L¹, L², L⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Gruppe C(=O)Cl, eine Gruppe C(=S)Cl, eine Gruppe PG^Y oder eine Linker-Erkennungseinheit der allgemeinen Formel (III)

darstellen können;

mit der Bedingung, dass mindestens ein Substituent L^1 , L^2 oder L^4 eine Linker-Erkennungseinheit der allgemeinen Formel (III) darstellt;

die Linker-Erkennungseinheit der allgemeinen Formel (III) folgende Struktur hat,



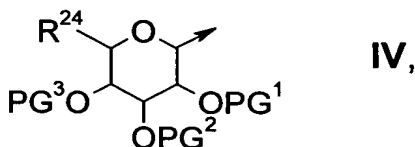
worin

R^{22a} , R^{22b} unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_{20} Alkyl, C_1 - C_{20} Acyl, C_1 - C_{20} Acyloxy, Aryl, Aralkyl, Hydroxy, Alkoxy, CO_2H , CO_2 Alkyl, Halogen, CN, NO_2 , NH_2 , N_3 ,

U $-C(=O)NR^{23}-$, $-C(=S)NR^{23}-$, $-C(=O)NR^{23}-CH_2-$, $-C(=S)NR^{23}-CH_2-$,
 $-C(=O)O-$, $-C(=S)O-$, $-C(=O)O-CH_2-$, $-C(=S)O-CH_2-$,

R^{23} Wasserstoff oder C_1 - C_{10} Alkyl darstellen können; und

EG eine Erkennungseinheit der allgemeinen Formel (IV) ist:



worin

R^{24} eine Gruppe CH_2OPG^4 oder eine Gruppe CO_2R^{26} ,

PG¹, PG², PG³, PG⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG,

5

R²⁶ Wasserstoff, C₁-C₂₀ Alkyl, C₁-C₂₀ Alkenyl, C₄-C₇ Cycloalkyl, das ein Sauerstoffatom enthalten kann, Aryl, Aralkyl, tris(C₁-C₂₀ Alkyl)silyl, bis(C₁-C₂₀ Alkyl)-Arylsilyl, (C₁-C₂₀ Alkyl)-Diarylsilyl, oder tris(Aralkyl)-Silyl darstellen können;

10

als einheitliches Isomer oder eine Mischung unterschiedlicher Isomere und/oder als ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon.

2. Konjugat gemäß Anspruch 1, wobei:

15

A-Y O-C(=O) oder NR²¹-C(=O),

D-E eine H₂C-CH₂-Gruppe,

G eine CH₂-Gruppe,

Z ein Sauerstoffatom,

20

R^{1a}, R^{1b} jeweils C₁-C₁₀ Alkyl oder zusammen eine -(CH₂)_p-Gruppe mit p gleich 2 oder 3 oder 4,

R^{2a}, R^{2b} unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₁₀ Alkyl, C₂-C₁₀ Alkenyl, oder C₂-C₁₀ Alkynyl,

R³ Wasserstoff;

R^{4a}, R^{4b} unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₁₀ Alkyl;

25

R⁵ Wasserstoff, oder C₁-C₄ Alkyl oder CH₂OH oder CH₂NH₂ oder CH₂N(Alkyl, Acyl)_{1,2} oder CH₂Hal,

30

R⁶ und R⁷ gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder gemeinsam eine NH-Gruppe oder gemeinsam eine N-Alkyl-Gruppe oder gemeinsam eine CH₂-Gruppe, oder gemeinsam ein Sauerstoffatom,

5	W	eine Gruppe $C(=X)R^8$ oder ein 2-Methylbenzothiazol-5-yl-Radikal oder ein 2-Methylbenzoxazol-5-yl-Radikal oder ein Chinolin-7-yl-Radikal oder ein 2-Aminomethylbenzothiazol-5-yl-Radikal oder ein 2-Hydroxymethylbenzothiazol-5-yl-Radikal oder ein 2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl-Radikal oder ein 2-Hydroxymethylbenzoxazol-5-yl-Radikal,
	X	eine $CR^{10}R^{11}$ -Gruppe
	R^8	Wasserstoff oder C_1 - C_4 Alkyl oder ein Fluoratom oder ein Chloratom oder ein Bromatom,
10	R^{10}/R^{11}	Wasserstoff/2-Methylthiazol-4-yl oder Wasserstoff/2-Pyridyl oder Wasserstoff/2-Methyloxazol-4-yl oder Wasserstoff/2-Aminomethylthiazol-4-yl oder Wasserstoff/2-Aminomethyloxazol-4-yl oder Wasserstoff/2-Hydroxymethylthiazol-4-yl oder Wasserstoff/2-Hydroxymethyloxazol-4-yl
15		darstellen.

3. Konjugat gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei der Effektor-Grundkörper ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-fluor-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;

- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-fluor-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- 5 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- 10 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-chlor-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- 15 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-chlor-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- 20 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- 25 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-fluor-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- 30

- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- 5 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-fluor-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- 10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-chlor-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- 15 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- 20 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-chlor-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- 25 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- 30 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-methyl-2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;

- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- 5 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-methyl-2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-methyl-2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- 10 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-fluor-2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-fluor-2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- 15 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-chlor-2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-chlor-2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- 20 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-fluor-2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-fluor-2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- 25 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-chlor-2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-chlor-2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- 30 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-methyl-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;

5 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

10 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-methyl-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;

15 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;

20 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

25 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-methyl-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

30 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-fluor-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;

5 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-fluor-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

15 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-chlor-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;

20 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-chlor-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

25 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

30 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-fluor-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-fluor-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-fluor-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[1-chlor-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-16-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[1-chlor-2-(2-methyl-oxazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-oxazol-4-yl)-1-chlor-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-oxazol-4-yl)-1-chlorovinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-16-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-[2-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-3-[2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-[2-(2-pyridyl)-vinyl]-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-[2-(2-pyridyl)-vinyl]-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxa-bicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;

- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- 5 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- 10 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-propyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-propyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-
- 15 dihydroxy-7-propyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-propyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-
- 20 benzothiazol-5-yl)-10-propyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-propyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- 25 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-butyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-butyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-
- 30 dihydroxy-7-butyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-butyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-10-butyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-butyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-allyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-allyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-allyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-allyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-10-allyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-allyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-prop-2-ynyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-prop-2-ynyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-prop-2-ynyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-prop-2-ynyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-10-prop-2-ynyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-prop-2-ynyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-but-3-enyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-but-3-enyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-but-3-enyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-but-3-enyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-10-but-3-enyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-but-3-enyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-but-3-ynyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-7-but-3-ynyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-but-3-ynyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-but-3-ynyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzothiazol-5-yl)-10-but-3-ynyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- 5 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzothiazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-but-3-ynyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- 10 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-
15 dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-
20 dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- 25 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-ethyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- 30 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- 5 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-propyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-7-propyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-propyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- 10 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-propyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-10-propyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- 15 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-propyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-butyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- 20 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-7-butyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-butyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- 25 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-butyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-10-butyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- 30 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-butyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-allyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-7-allyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- 5 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-allyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-allyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- 10 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-10-allyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-allyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- 15 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-prop-2-ynyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-7-prop-2-ynyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- 20 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-prop-2-ynyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-prop-2-ynyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- 25 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-10-prop-2-ynyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-prop-2-ynyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- 30 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-but-3-enyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;

- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-7-but-3-enyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-but-3-enyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-but-3-enyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-10-but-3-enyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-but-3-enyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-7-but-3-inyl-5,5,9,13-tetramethyl-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-7-but-3-inyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-16-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-4,8-dihydroxy-7-but-3-inyl-5,5,9,13-tetramethyl-oxacyclohexadec-13-en-2,6-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-but-3-inyl-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-hydroxymethyl-benzoxazol-5-yl)-10-but-3-inyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(2-Aminomethyl-benzoxazol-5-yl)-7,11-dihydroxy-10-but-3-inyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion;

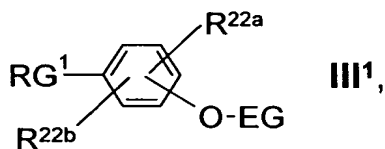
wobei an den in Formel (I) angegebenen Positionen die Wasserstoffatome in den vorstehend genannten Effektor-Grundkörpern durch Reste L^1 - L^3 ersetzt sind.

5

4. Konjugat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei das Konjugat mehr als eine Erkennungseinheit enthält, und wobei die Erkennungseinheiten identisch sind.

10

5. Linker-Erkennungseinheit der allgemeinen Formel (III¹):



worin

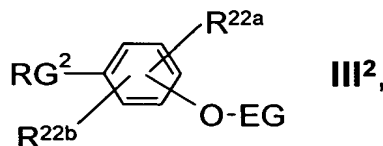
15

RG^1 eine $O=C=N$ -Gruppe oder eine $S=C=N$ -Gruppe oder eine $O=C=N-CH_2$ -Gruppe oder eine $S=C=N-CH_2$ -Gruppe darstellt; und

R^{22a} , R^{22b} und EG die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben;

20

oder Linker-Erkennungseinheit der allgemeinen Formel (III²):



worin

25

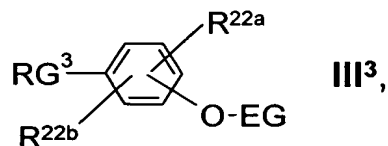
RG^2 eine $HO-CH_2$ -Gruppe oder eine $HNR^{23}-CH_2$ -Gruppe darstellt; und

R^{22a} , R^{22b} und EG die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben;

jedoch mit der Bedingung, dass die folgenden Verbindungen nicht umfasst sind:

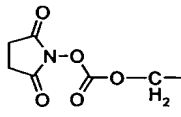
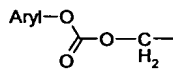
(4-Hydroxymethyl)phenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-galactopyranosid;
 (2-Hydroxymethyl)phenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-galactopyranosid;
 (4-Hydroxymethyl)phenyl-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucuronid-6-methylester;
 (2-Hydroxymethyl)phenyl-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucuronid-6-methylester;
 (4-Hydroxymethyl)phenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid;
 (2-Hydroxymethyl-4-nitro)phenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-galactopyranosid;
 (4-Hydroxymethyl-2-nitro)phenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-galactopyranosid;
 (2-Hydroxymethyl-4-nitro)phenyl-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucuronid-6-methylester;
 (4-Hydroxymethyl-2-nitro)phenyl-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucuronid-6-methylester;
 (2-Chlor-4-hydroxymethyl)phenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-galactopyranosid;
 (2-Chlor-4-hydroxymethyl)phenyl-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucuronid-6-methylester;

oder Linker-Erkennungseinheit der allgemeinen Formel (III³):



worin

RG³ eine Hal-C(=O)-CH₂-Gruppe oder eine Hal-C(=S)-CH₂-Gruppe
 oder eine R²⁷-C(=O)-O-C(=O)-CH₂-Gruppe oder eine R²⁷-C(=O)-

O-C(=S)-CH₂-Gruppe oder eine  Gruppe oder eine  Gruppe darstellt;

R27 C₁-C₁₀ Alkyl, Aryl oder Aralkyl ist; und

R22a, R22b und EG die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben;

5

jedoch mit der Bedingung, dass die folgenden Verbindungen nicht umfasst sind:

10

2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl-[4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-galactopyranosyl)benzyl]carbonat;

2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl-[2-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-galactopyranosyl)benzyl]carbonat;

2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl-[4-((2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)methyluronat)benzyl]carbonat;

15

4-Nitrophenyl-[2-((2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)methyluronat)benzyl]carbonat;

2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl-[4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)benzyl]carbonat;

20

4-Nitrophenyl-[2-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-galactopyranosyl)-5-nitrobenzyl]carbonat;

4-Nitrophenyl-[2-((2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)methyluronat)-5-nitrobenzyl]carbonat;

4-Nitrophenyl-[4-methoxy-5-nitro-2-((2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)methyluronat)benzyl]carbonat;

25

4-Nitrophenyl-[4-((2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)methyluronat)-5-nitrobenzyl]carbonat;

4-Chlorphenyl-[2-((2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)methyluronat)-5-nitrobenzyl]carbonat.

6. Verfahren zur Herstellung von Konjugaten gemäß einem der Ansprüche 1-4, wobei eine Verbindung der allgemeinen Formel (I), wobei die Substituenten die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben, jedoch

5 die Bedingung, dass mindestens ein Substituent L^1 , L^2 oder L^4 eine Linker-Erkennungseinheit der allgemeinen Formel (III) darstellt, nicht erfüllt sein muß, und
mindestens ein Substituent L^1 , L^2 oder L^4 Wasserstoff, eine Gruppe $C(=O)Cl$, oder eine Gruppe $C(=S)Cl$ darstellt;

10

mit einer Linker-Erkennungseinheit, welche ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus einer Linker-Erkennungseinheit der allgemeinen Formel (III¹) oder (III²) oder (III³), wie in Anspruch 5 beschrieben, umgesetzt wird.

15

7. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), wobei die Substituenten die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben, jedoch

die Bedingung, dass mindestens ein Substituent L^1 , L^2 oder L^4 eine Linker-Erkennungseinheit der allgemeinen Formel (III) darstellt, nicht erfüllt sein
20 muß, und

mindestens ein Substituent L^1 , L^2 oder L^4 Wasserstoff, eine Gruppe $C(=O)Cl$, oder eine Gruppe $C(=S)Cl$ darstellt;

in einem Verfahren gemäß Anspruch 6.

25

8. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) zur Herstellung eines Konjugates gemäß den Ansprüchen 1 bis 4.

- 30 9. Verwendung einer Linker-Erkennungseinheit der allgemeinen Formel (III¹), (III²) oder (III³) in einem Verfahren gemäß Anspruch 6.

10. Verwendung einer Linker-Erkennungseinheit der allgemeinen Formel (III¹), (III²) oder (III³) zur Herstellung eines Konjugates gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4.

5

11. Konjugat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Verwendung als Medikament.

10 12. Konjugat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Verwendung als Medikament zur Behandlung von Erkrankungen, die mit proliferativen Prozessen assoziiert sind.

15 13. Konjugat gemäß Anspruch 12 zur darin genannten Verwendung, wobei die Erkrankung ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Tumorerkrankungen, entzündlichen Erkrankungen, neurodegenerativen Erkrankungen, Angiogenese-assoziierten Erkrankungen, Multipler Sklerose, Alzheimer, und rheumatoider Arthritis.

20

14. Konjugat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung operativ nicht zugänglicher Primärtumore und/oder Metastasen.

25

15. Konjugat gemäß Anspruch 14 zur darin genannten Verwendung, wobei das Konjugat in Kombination mit einer oder mehreren Substanzen verabreicht wird, die verstärkt Zelltod (Apoptose) und Nekrose auslösen.

30

16. Konjugat gemäß Anspruch 14 zur darin genannten Verwendung, wobei das Konjugat in Kombination mit einer oder mehreren Substanzen verabreicht

wird, die ausgewählt ist/sind aus der Gruppe bestehend aus einem L19-Konstrukt, EDB-Fibronectin und einem Combrestatin A4-Prodrug.

Zusammenfassung:

Konjugate von Epothilonen und Epothilonderivaten (als Effektoren) mit geeigneten Sacchariden oder Saccharidderivaten (als Erkennungseinheiten) werden beschrieben. Ihre Herstellung erfolgt, indem die Erkennungseinheiten mit geeigneten Linkern umgesetzt werden und die entstehenden Verbindungen an die Effektoren konjugiert werden. Die pharmazeutische Verwendung der Konjugate zur Behandlung von proliferativen oder Angiogenese-assoziierten Prozessen wird beschrieben.